

DJ-1 基因多态性与帕金森病易感性的 Meta 分析

黄楚欣^{1,2}, 张海南¹

1. 中南大学湘雅二医院神经内科, 湖南省长沙市 410011

2. 中南大学湘雅二医院放射科, 湖南省长沙市 410011

摘要:目的 评价 DJ-1 基因多态性与帕金森病 (PD) 易感性的关系。方法 检索知网、万方、Web of Science、PubMed、EMBASE 和 Cochrane 数据库, 检索时间为 2001 年 01 月 01 日至 2017 年 01 月 01 日。确定文献纳入排除标准, 并采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 进行质量评估, 提取高质量文献的有用部分, 使用 stata12.0 软件进行统计分析。结果 共纳入 12 篇文献, 收集到 2895 组病例和 2817 组对照, Meta 分析结果显示, 在帕金森病患者中, DJ-1 基因 g. 168_185del 缺失突变 ($OR = 1.26$, 95% $CI: 1.06 \sim 1.50$, $P < 0.05$) 和 c. G293A 点突变 ($OR = 2.74$, 95% $CI: 1.22 \sim 6.16$, $P < 0.05$) 均为 PD 的危险因素。在 g. 168_185del 与 PD 相关性研究的亚组分析中, 发现非中国人群 g. 168_185del 多态性也是 PD 的危险因素 ($OR = 1.41$, 95% $CI: 1.14 \sim 1.73$, $P < 0.05$), 但在中国人群中未发现其相关性 ($OR = 0.98$, 95% $CI: 0.72 \sim 1.34$, $P > 0.05$)。c. G293A 与 PD 相关性病例对照研究中均为非中国人群, 故未进行亚组分析。结论 DJ-1 基因 g. 168_185del 缺失突变和 c. G293A 点突变是 PD 的易感因素, 但本 Meta 分析未发现 DJ-1 基因 g. 168_185del 缺失突变和 c. G293A 点突变与中国人群 PD 具有相关性。

关键词: DJ-1 基因; PARK7; 多态性; 帕金森病; Meta 分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.013

Association between DJ-1 gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis

HUANG Chu-Xin, ZHANG Hai-Nan. Department of Neurology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410011, China

Corresponding author: ZHANG Hai-Nan, E-mail: yzahn@sina.com

Abstract: Objective To investigate the association between DJ-1 gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease (PD). **Methods** CNKI, Wanfang Data, Web of Science, PubMed, EMBASE, and Cochrane Library were searched for articles published from January 1, 2001 to January 1, 2017. The inclusion and exclusion criteria for articles were determined, and the Newcastle-Ottawa Scale was used for quality evaluation. Related data were extracted from high-quality articles and the stata12.0 software was used for the statistical analysis. **Results** Twelve articles were included, with 2895 patients in case group and 2817 healthy controls. The meta-analysis showed that in patients with PD, DJ-1 gene g. 168_185del deletion mutation [odds ratio (OR) = 1.26, 95% confidence interval (CI) 1.06 - 1.50, $P < 0.05$] and c. G293A point mutation ($OR = 2.74$, 95% CI 1.22 - 6.16, $P < 0.05$) were risk factors for PD. The subgroup analysis of the association between g. 168_185del and PD showed that g. 168_185del polymorphism was also a risk factor for PD in non-Chinese populations ($OR = 1.41$, 95% CI 1.14 - 1.73, $P < 0.05$), but such association was not observed in the Chinese population ($OR = 0.98$, 95% CI 0.72 - 1.34, $P > 0.05$). The case-control study of the association between c. G293A polymorphism and PD was conducted in non-Chinese populations, so a subgroup analysis was not performed. **Conclusions** DJ-1 gene g. 168_185del deletion mutation and c. G293A point mutation are risk factors for PD, while this meta-analysis does not find the association between these polymorphisms and PD in the Chinese population.

收稿日期: 2017-03-01; 修回日期: 2017-07-27

作者简介: 黄楚欣 (1991-), 女, 在读博士, 主要从事帕金森病、脑炎、脑血管病及神经影像学等相关研究。E-mail: huangchuxin@csu.edu.cn。

通信作者: 张海南 (1975-), 女, 副主任医师, 博士, 主要从事帕金森病、脑血管病、视神经脊髓炎及神经系统遗传性疾病等相关研究。E-mail: hainanzhang@csu.edu.cn。

Key words: *DJ-1* gene; PARK7; polymorphism; Parkinson's disease; meta-analysis

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的神经系统变性疾病, 以中老年起病多见, 病理上以黑质致密部多巴胺能神经元选择性丢失、纹状体多巴胺递质减少和路易小体形成为主要特征, 导致以静止性震颤、肌强直、姿势步态异常和运动迟缓为主的临床症状。有研究表明, *DJ-1* 基因的多态性与帕金森病具有一定相关性。*DJ-1* 基因又称为 PARK7, 位于 1p36 染色体上, 包括 7 个外显子, 其中 1a/b 外显子为非编码区, 2-7 外显子编码 189 个氨基酸残基的蛋白质^[1]。*DJ-1* 基因的纯合突变在荷兰家系中被首次报道, 之后意大利家系中也发现了 *DJ-1* 基因突变。近年来, 很多学者对 *DJ-1* 基因多态性与帕金森病的关系进行了深入研究, 但不同研究结果之间对两者的相关性存在争议。在近年对 *DJ-1* 基因突变位点的报道以及已进行的诸多 *DJ-1* 基因突变位点与 PD 相关性的病例对照研究中, 以 g. 168_185del 缺失突变及 c. G293A 点突变的研究较为集中多见, 为了进一步探究 *DJ-1* 基因与 PD 易感性之间的关系, 本文对既往大样本病例对照研究进行综合, 通过 Meta 分析的方法验证 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 缺失突变和 c. G293A 点突变与 PD 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane、CNKI 和万方数据库中所有国内外公开发表的有关 *DJ-1* 基因多态性与帕金森病相关性的原始文献; 在检索过程中使用的中文关键词为“帕金森病”或“PD”、“*DJ-1*”或“*PARK7*”、“突变”或“多态性”, 英文关键词为“PD”或“Parkinson disease”、“*DJ-1*”或“*PARK7*”、“polymorphism”或“variant”或“mutation”, 检索策略使用主题词检索和自由词检索, 并手工检索相关参考文献。检索时间为 2001 年 01 月 01 日到 2017 年 01 月 01 日。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①文献类型为病例对照研究; ②有国际公认的明确诊断标准或文献中虽未提及但可从其表述中明确其诊断标准; ③可以获得病例组和对照组中携带 *DJ-1* 基因型分布的数据; ④全部或部分数据关于 *DJ-1* 基因多态性; ⑤对照组人群基因型符合 Hardy-Weinberg 平衡。

排除标准: ①文献类型为综述、会议记录、个案

报道或学术论文重复发表的文献; ②文献中没有完整的基因型数据; ③动物实验、细胞实验和全基因组关联分析等。

1.3 文献质量评价

我们采用适用于病例对照研究 Meta 分析的 Newcastle-Ottawa 文献质量评价量表 (NOS)。病例对照研究和队列研究均属于非随机研究, 其偏倚评价工具常采用 NOS 评分量表, 该量表共包含 8 个条目, 分别是研究对象选择 4 个条目 (共计 4 分), 组间可比性 1 个条目 (共计 2 分), 结果的测量 3 个条目 (共计 3 分), 总计 9 分; 总分 ≥ 5 分通常认为是高质量的文献^[2]。数据提取分别由 2 人独立完成, 并交叉核对, 由第 3 人进行复核, 有争议的通过讨论决定。

1.4 统计学分析

通过基因计数方法对每篇文献中 *DJ-1* 多态性基因频率进行计算和整理, 因本 Meta 分析中数据属于二分类变量, 所以我们选择合并的比值比 (OR 值) 和 95% 可信区间 (95% CI) 来描述多个研究的合并结果, 并根据人群分布采用亚组分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。对各研究间进行异质性检验, 根据异质性大小选择固定效应模型或随机效应模型进行数据合并, 若异质性较大 ($P < 0.10$) 选用随机效应模型, 若异质性较小 ($P \geq 0.10$) 则选用固定效应模型。以上所有统计学分析采用 Stata 12.0 软件进行。

1.5 发表偏倚分析

通过漏斗图检测发表偏倚时需要一定数量文献及主观判断, 而本研究纳入文献较少, 故采用 Begg's 检验和 Egger's 检验来分析发表偏倚情况, 并采用剪补法 (Trim and filling method) 对结果进行调整, 观察结论有无变化, 从而评价结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

共检索到 115 篇可能相关文献, 排除 22 篇重复文献, 通过阅读标题和摘要排除了 61 篇文献, 剩下的 32 篇通过阅读全文进一步筛检, 排除了 20 篇, 最终纳入 12 篇 *DJ-1* 基因多态性与帕金森病相关性的文献, 其中与 g. 168_185del 多态性相关文献 9 篇, 与 c. G293A 多态性相关文献 4 篇 (图 1)。对纳入的文献进行质量评估, 采用针对非随机研究中病例对照研究的 NOS 评分量表进行质量评价,

12 篇文献均在 5 分以上,可认为均为高质量文献,产生偏倚风险较小。纳入的研究中 4 篇研究对象为中国人,8 篇为非中国人,12 个研究中总共收集到 2895 例病例和 2817 例对照。9 篇文献研究 g.168_185del 多态性,4 篇文献研究 c. G293A 多态性。

2.2 DJ-1 基因 g.168_185del 缺失突变与 PD 发病的相关性

对 DJ-1 基因 g.168_185del 片段多态性与 PD 相关性的 Meta 分析纳入研究情况及数据(表 1 和表 2)。研究对象包括 4 组中国人和 5 组非中国人,各研究间同质性较好,采用固定效应模型。分析发现,总体人群 DJ-1 基因 g.168_185del 片段多态性在 PD 组与对照组间差异有统计学意义($OR = 1.26$, $95\% CI: 1.06 \sim 1.50$, $P < 0.05$),非中国人该多态性在 PD 组与对照组间差异有统计学意义($OR = 1.41$, $95\% CI: 1.14 \sim 1.73$, $P < 0.05$),而中国人该多态性在 PD 组与对照组间差异无统计学意义($OR = 0.98$, $95\% CI: 0.72 \sim 1.34$, P

> 0.05)。见图 2。

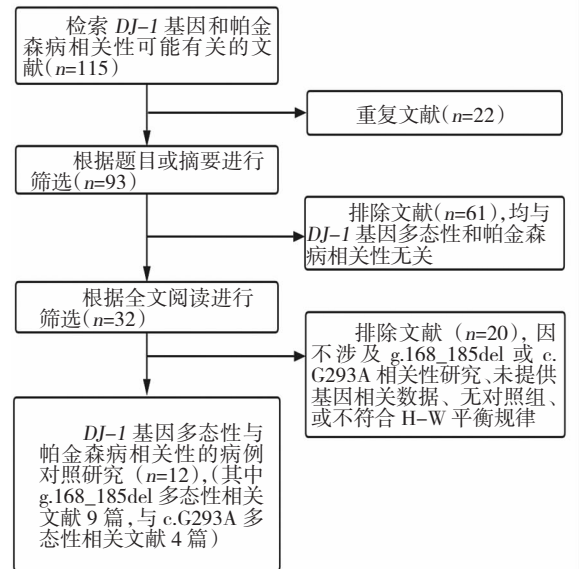


图 1 文献筛选流程图

表 1 DJ-1 基因 g.168_185del 多态性分析纳入研究的一般情况

研究名	地区	PD 组 (n=2019)				诊断标准	对照组 (n=2119)			
		人数	帕金森病类型	男性所占比例 (%)	起病年龄 (岁)		人数	男性所占比例 (%)	Hardy-Weinberg χ^2	P
Glanzmann. 2014 ^[3]	南非	402	散发性,家族性	-	59.3	英国脑库帕金森病诊断标准	528	-	0.017	0.896
Cai. 2013 ^[4]	中国	65 25	散发性,家族性	-	40.2 32.5	MDS-帕金森病诊断标准	105	-	0.536	0.464
Sadhukhan. 2012 ^[5]	印度	282	散发性,家族性	-	-	英国脑库帕金森病诊断标准	225	-	0.002	0.967
Li. 2012 ^[6]	中国	364	-	-	62.18	英国脑库帕金森病诊断标准	346	56	1.168	0.280
Liu. 2008 ^[7]	中国	213	-	-	50.5	英国脑库帕金森病诊断标准	195	63	0.024	0.877
Eerola. 2003 ^[8]	芬兰	136	散发性	-	-	英国脑库帕金森病诊断标准	129	-	0.256	0.613
Morris. 2003 ^[9]	英国北部	46	-	-	-	临床与病理相结合进行诊断与排除	96	-	0.308	0.579
De Marco. 2010 ^[10]	意大利南部	294	散发性	60.9	56.2	英国脑库帕金森病诊断标准	298	47	0.284	0.594
Chen. 2008 ^[11]	中国	192	-	55	-	英国脑库帕金森病诊断标准	197	45	0.001	0.972

注: - 表示情况不明。

2.3 DJ-1 基因 c. G293A 点突变与 PD 发病的相关性

对 DJ-1 基因 c. G293A 位点多态性与 PD 相关性的 Meta 分析纳入研究情况及数据(表 3 和表 4)。4 组研究对象均为非中国人,各研究间同质

性较好,采用固定效应模型进行分析。结果表明 DJ-1 基因 c. G293A 位点多态性在 PD 组与对照组间差异有统计学意义($OR = 2.74$, $95\% CI: 1.22 \sim 6.16$, $P < 0.05$)。见图 3。

表2 DJ-1 基因 g.168_185del 多态性分析纳入研究的基因型频率及等位基因频率

研究名	基因型频率								等位基因频率			
	PD组[n(%)]				对照组[n(%)]				PD组[n(%)]		对照组[n(%)]	
	Del/Del	Ins/Del	Ins/Ins	总计	Del/Del	Ins/Del	Ins/Ins	总计	Del	Ins	Del	Ins
Glanzmann. 2014 ^[3]	0(0)	5(1.2)	397(98.8)	402	0(0)	6(1.1)	522(98.9)	528	5(0.6)	799(99.4)	6(0.6)	1050(99.4)
Cai. 2013 ^[4]	0(0)	10(11.1)	80(88.9)	90	0(0)	14(13.3)	91(86.7)	105	10(5.6)	170(94.4)	14(6.7)	196(93.3)
Sadhukhan. 2012 ^[5]	2(0.7)	62(22.0)	218(77.3)	282	2(0.9)	39(17.3)	184(81.8)	225	66(11.7)	498(88.3)	43(9.6)	407(90.4)
Li. 2012 ^[6]	1(0.3)	45(12.4)	318(87.3)	364	0(0)	38(11.0)	308(89.0)	346	47(6.5)	681(93.5)	38(5.5)	654(94.5)
Liu. 2008 ^[7]	0(0)	25(11.7)	188(88.3)	213	1(0.5)	28(14.4)	166(85.1)	195	25(5.9)	401(94.1)	30(7.7)	360(92.3)
Eerola. 2003 ^[8]	13(9.6)	59(43.4)	64(47.0)	136	10(7.8)	56(43.4)	63(48.8)	129	85(31.2)	187(68.8)	76(29.5)	182(70.5)
Morris. 2003 ^[9]	3(6.5)	15(32.6)	28(60.9)	46	4(4.2)	27(28.1)	65(67.7)	96	21(22.8)	71(77.2)	35(18.2)	157(81.8)
De Marco. 2010 ^[10]	2(0.7)	77(26.2)	215(73.1)	294	2(0.7)	37(12.4)	259(86.9)	298	81(13.8)	507(86.2)	41(6.9)	555(93.1)
Chen. 2008 ^[11]	0(0)	2(1.0)	190(99.0)	192	0(0)	1(0.5)	196(99.5)	197	2(0.5)	382(99.5)	1(0.3)	393(99.7)
总计	21(1.0)	300(14.9)	1698(84.1)	2019	19(0.9)	246(11.6)	1854(87.5)	2119	342(8.5)	3696(91.5)	284(6.7)	3954(93.3)

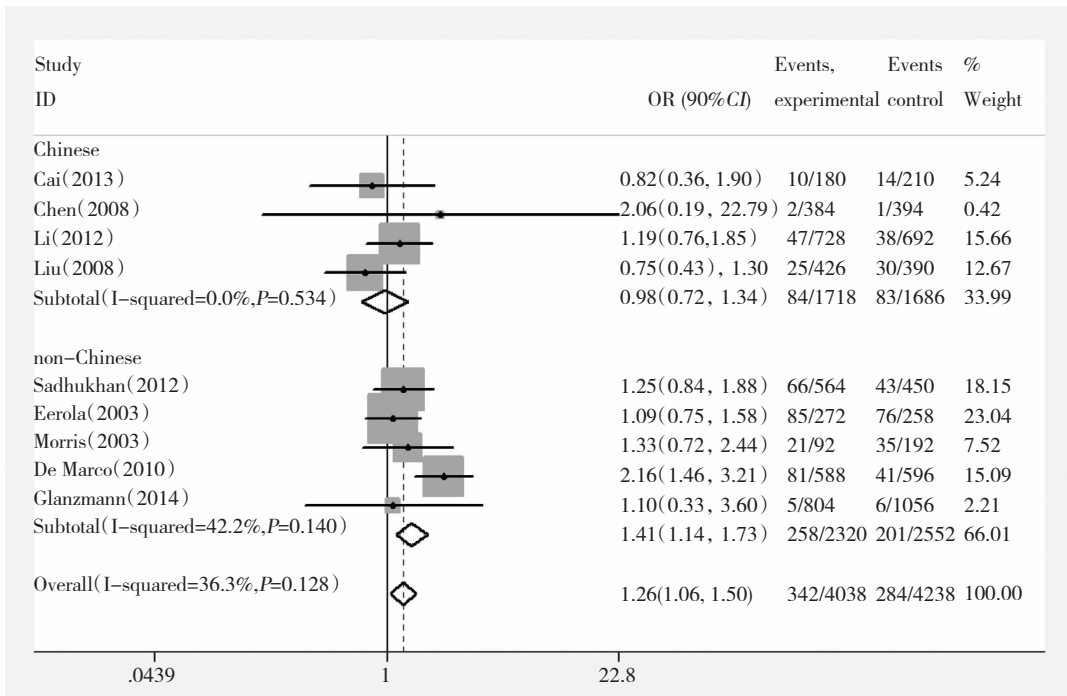


图2 DJ-1 基因 g.168_185del 多态性与帕金森病相关性的 Meta 分析森林图

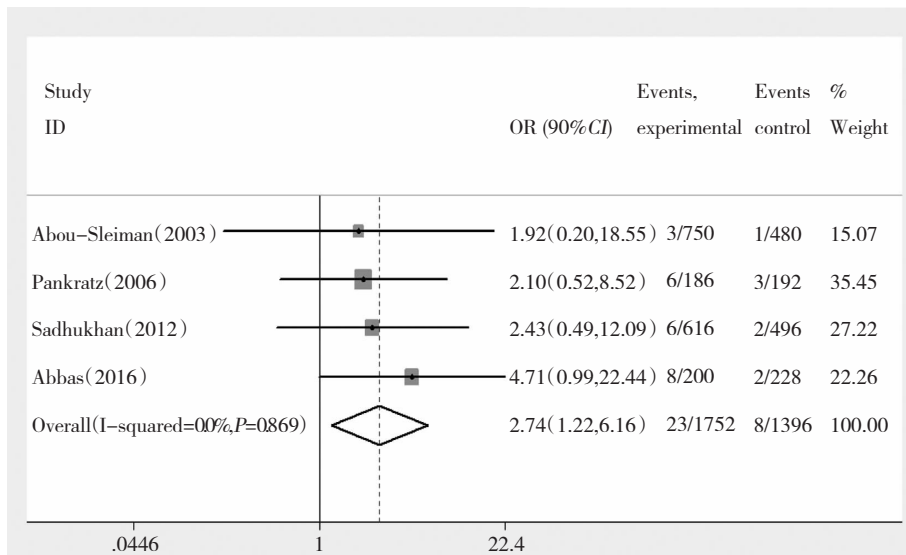
表3 DJ-1 基因 c. G293A 多态性分析纳入研究的一般情况

研究名	地区	PD组 (n=876)				诊断标准	对照组 (n=698)			
		人数	帕金森病类型	男性所占比例 (%)	起病年龄 (岁)		人数	男性所占比例 (%)	Hardy-Weinberg χ^2	P
Abou-Sleiman. 2003 ^[12]	英国	375	散发性, 家族性	-	48.12	-	240	-	0.001	0.974
Pankratz. 2006 ^[13]	北美洲	93	家族性	-	58.0	临床与病理相结合进行诊断与排除	96	-	0.024	0.876
Sadhukhan. 2012 ^[5]	印度	308	散发性, 家族性	78	49.16	-	248	48.89	0.004	0.950
Abbas. 2016 ^[14]	印度	100	家族性	67	-	英国脑库帕金森病诊断标准	114	50	0.009	0.925

注: - 为情况不明。

表4 *DJ-1* 基因 c. G293A 多态性分析纳入研究的基因型频率及等位基因频率

研究名	基因型频率								等位基因频率			
	PD组[n(%)]				对照组[n(%)]				PD组[n(%)]		对照组[n(%)]	
	A/A	G/A	G/G	总计	A/A	G/A	G/G	总计	A	G	A	G
Abou-Sleiman. 2003 ^[12]	0(0)	3(0.8)	372(99.2)	375	0(0)	1(0.4)	239(99.6)	240	3(0.4)	747(99.6)	1(0.2)	479(99.8)
Pankratz. 2006 ^[13]	1(1.1)	4(4.3)	88(94.6)	93	0(0)	3(3.1)	93(96.9)	96	6(3.2)	180(96.8)	3(1.6)	189(98.4)
Sadhukhan. 2012 ^[5]	0(0)	6(1.9)	302(98.1)	308	0(0)	2(0.8)	246(99.2)	248	6(1.0)	610(99.0)	2(0.4)	494(99.6)
Abbas. 2016 ^[14]	4(4.0)	0(0)	96(96.0)	100	0(0)	2(1.8)	112(98.2)	114	8(4.0)	192(96.0)	2(0.9)	226(99.1)
总计	5(0.6)	13(1.5)	858(97.9)	876	0(0)	8(1.1)	690(98.9)	698	23(1.3)	1729(98.7)	8(0.6)	1388(99.4)

图3 *DJ-1* 基因 c. G293A 多态性与帕金森病相关性的 Meta 分析森林图

2.4 异质性检验与发表偏倚分析

DJ-1 基因 g. 168_185del 多态性 9 项研究的异质性检验示 $P = 0.128$, $I^2 = 36.3\%$, 认为同质性较好, 选用固定效应模型进行分析; c. G293A 多态性分析的 4 项研究异质性检验示 $P = 0.869$, $I^2 = 0\%$, 亦认为同质性较好, 采用固定效应模型。

DJ-1 全人群 g. 168_185del 多态性片段 del 与 ins 等位基因比较 (Begg's 检验: $P = 0.917$; Egger's 检验: $P = 0.638$) 和 c. G293A 多态性位点 A 与 G 等位基因比较 (Begg's 检验: $P = 1.000$; Egger's 检验: $P = 0.806$) 提示均不存在发表偏倚, 经剪裁法调整后, 其合并效应 OR 值和 95% CI 也均与未调整的结果相同, 说明其 Meta 分析结果稳定性较好, 结果可靠。

3 讨论

近年来, *DJ-1* 基因多态性与帕金森病相关性存在争议, 大多数相关研究的样本量较小, 检验效能不高。本研究对 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 和 c. G293A 多态性与 PD 相关性的文献进行全面检索

和收集, 并通过 Meta 分析进行定量综合。

其中, g. 168_185del 分析表明, 总体人群合并后差异有统计学意义, 表明 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 多态性是帕金森病的危险因素。在以往的研究中一些学者发现中国人群中早发性 PD 患者 *DJ-1* 基因突变很少见。Tan 等^[15] 在对 57 个新加坡华人早发性 PD 患者的基因检测中未发现 *DJ-1* 基因突变; Lockhart 等^[16] 在台湾地区 41 例排除 Parkinson 基因突变的早发性 PD 患者中亦未检测到 *DJ-1* 基因突变; 郭纪锋等^[17] 在 11 个汉族家系 *DJ-1* 基因突变检测后也得到相似结论, 认为中国人早发性 PD 患者中 *DJ-1* 基因突变可能罕见。考虑到上述因素, 本研究将中国人群与非中国人群进行亚组分析。非中国人群合并后差异有统计学意义; 中国人群合并后差异无统计学意义。说明非中国人群中 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 多态性是帕金森病的危险因素, 考虑因样本量较大, 故其结果与总体研究结果相一致, 而中国人群中 *DJ-1* 基因突变相对罕见, 样本量小, 故亚组分析后提示中国人群 *DJ-1*

g. 168_185del 基因多态性与帕金森病无相关性,这也说明中国人群研究的纳入可能对总体结果造成偏倚,尚需大样本中国人群数据进行综合统计分析,得出更严谨的结论。

DJ-1 基因 c. G293A 多态性与帕金森病相关性研究中,纳入文献数较少,仅 4 篇,且均为非中国人群,暂无中国人群相关数据,故未进行亚组分型。4 组研究数据进行合并后差异有统计学意义。研究表明 *DJ-1* 基因 c. G293A 多态性是帕金森病的易感因素。

在发表偏倚评估过程中,由于 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 和 c. G293A 多态性与 PD 相关性的两组研究中,纳入原始文献较少,均不足 10 篇,在这种情况下漏斗图通常检验效能低,相比下使用 Begg's 检验和 Egger's 检验进行发表偏倚的定量检验更加准确,但在小样本研究中,各方法对其发表偏倚的检验效能仍都不高,仍需后期更多的大样本研究进行综合统计分析得出更准确的结论。另外,由于纳入分析的文献均为有详细数据的已发表文献,尚存在未提供具体数据的相关文献以及可能存在尚未发表的研究数据未被纳入,故可能存在一定程度的发表偏倚;同时,纳入文献均为中英文文献导致可能存在语言偏倚;且样本人群受到遗传因素、生活环境及饮食习惯等因素影响,也可能对检测结果造成偏倚。

综上所述,本研究说明 *DJ-1* 基因 g. 168_185del 和 c. G293A 多态性是 PD 的易感因素。其中,g. 168_185del 多态性在非中国人群中研究结果与总体人群分析结果一致,但本 Meta 分析未发现中国人群 *DJ-1* 基因该多态性与 PD 的相关性,可能与中国人群样本量较小及基因突变罕见的种族差异等因素有关;而 c. G293A 与 PD 相关性的病例对照研究偏少,且暂无中国人群相关数据,后期亦需进行更深入的相关研究,扩大样本量进行进一步统计分析。

参 考 文 献

[1] Da CC. *DJ-1*: a newcomer in Parkinson's disease pathology [J]. *Curr Mol Med*, 2007, 7(7): 650-657.

[2] Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(3): 413-424.

[3] Glanzmann B, Lombard D, Carr J, et al. Screening of two indel polymorphisms in the 5' UTR of the *DJ-1* gene in South

African Parkinson's disease patients [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121(2): 135-138.

- [4] 蔡苗,殷鑫祺,欧阳志远,等. 早发型帕金森病患者 *DJ-1* 基因突变及启动子区 g. 168_185del 多态与帕金森病的关系 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(10): 655-658.
- [5] Sadhukhan T, Biswas A, Das SK, et al. *DJ-1* variants in Indian Parkinson's disease patients [J]. *Dis Markers*, 2012, 33(3): 127-135.
- [6] 李红娟,闫荟如,杨新玲. *DJ-1* 基因 g. 168_185del 多态性与新疆维吾尔族、汉族帕金森病的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25(3): 189-191.
- [7] 柳四新,郭纪锋,易灿辉,等. *DJ-1* 基因启动子区 g. 168_185del 的多态性与帕金森病的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(4): 267-269.
- [8] Eerola J, Hernandez D, Launes J, et al. Assessment of a *DJ-1* (*PARK7*) polymorphism in Finnish PD [J]. *Neurology*, 2003, 61(7): 1000-1002.
- [9] Morris CM, O'Brien KK, Gibson AM, et al. Polymorphism in the human *DJ-1* gene is not associated with sporadic dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 352(2): 151-153.
- [10] De Marco EV, Annesi G, Tarantino P, et al. *DJ-1* is a Parkinson's disease susceptibility gene in southern Italy [J]. *Clin Genet*, 2010, 77(2): 183-188.
- [11] 陈文军,彭蓉,李涛,等. *DJ-1* 基因多态性与四川地区散发性帕金森病的相关性研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(5): 566-569.
- [12] Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, et al. The role of pathogenic *DJ-1* mutations in Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(3): 283-286.
- [13] Pankratz N, Pauculo MW, Elsaesser VE, et al. Mutations in *DJ-1* are rare in familial Parkinson disease [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 408(3): 209-213.
- [14] Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, et al. Early Onset Parkinson's disease due to *DJ1* mutations: An Indian study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 20-24.
- [15] Tan EK, Tan C, Zhao Y, et al. Genetic analysis of *DJ-1* in a cohort Parkinson's disease patients of different ethnicity [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(1): 109-112.
- [16] Lockhart PJ, Bounds R, Hulihan M, et al. Lack of mutations in *DJ-1* in a cohort of Taiwanese ethnic Chinese with early-onset parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1065-1069.
- [17] 郭纪锋,唐北沙,张玉虎,等. 常染色体隐性遗传性早发型帕金森综合征 *DJ-1* 基因突变研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(6): 641-643.